

Original Research

Kajian In Silico Potensi Kaempferol sebagai Agen Anti-Penuaan dan Penyembuhan Luka melalui Inhibisi MMP-1, MMP-3, MMP-9, serta COX-2

In Silico Study of Kaempferol Targeting MMPs and COX-2 for Anti-Aging and Wound Healing

Theodorus Rexa Handoyo^{1*}

¹Faculty of Pharmacy, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, DKI Jakarta, Indonesia, 13450

*E-mail: theodorus.rexa@uta45jakarta.ac.id

Abstrak

Penuaan kulit dan gangguan penyembuhan luka merupakan proses biologis kompleks yang melibatkan peningkatan inflamasi dan degradasi matriks ekstraseluler. Enzim matriks metalloproteinase (MMP-1, MMP-3, dan MMP-9) serta siklooksigenase-2 (COX-2) diketahui berperan penting dalam proses tersebut, sehingga menjadi target potensial dalam pengembangan agen anti-penuaan dan penyembuhan luka. Kaempferol merupakan senyawa flavonoid alami yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi, namun mekanisme interaksi molekulernya terhadap target-target tersebut masih perlu dikaji lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi kaempferol sebagai agen anti-penuaan dan penyembuhan luka melalui pendekatan *molecular docking* terhadap MMP-1, MMP-3, MMP-9, dan COX-2. Simulasi *molecular docking* dilakukan menggunakan Molegro Virtual Docker 6.0, sedangkan visualisasi dan analisis interaksi ligand-protein dilakukan dengan BIOVIA Discovery Studio Visualizer v.21.1.0.20298. Hasil docking menunjukkan bahwa kaempferol memiliki afinitas pengikatan yang baik terhadap seluruh protein target, dengan afinitas tertinggi terhadap MMP-9 dan COX-2. Kaempferol membentuk ikatan hidrogen serta interaksi hidrofobik dan aromatik pada sisi aktif protein. Kesimpulannya, kaempferol berpotensi bertindak sebagai agen multitarget yang relevan untuk aplikasi anti-penuaan dan penyembuhan luka, meskipun diperlukan validasi lebih lanjut secara in vitro dan in vivo.

Kata kunci: Kaempferol; *Molecular docking*; Anti-penuaan; Penyembuhan luka

Abstract

Skin aging and impaired wound healing are complex biological processes involving chronic inflammation and excessive degradation of the extracellular matrix. Matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-3, and MMP-9) and cyclooxygenase-2 (COX-2) play crucial roles in these processes and are considered important molecular targets for anti-aging and wound healing therapies. Kaempferol is a natural flavonoid compound known for its antioxidant and anti-inflammatory activities; however, its molecular interaction mechanisms with these targets remain incompletely understood. This study aimed to evaluate the potential of kaempferol as an anti-aging and wound healing agent through a molecular docking approach targeting MMP-1, MMP-3, MMP-9, and COX-2. Molecular docking simulations were performed using Molegro Virtual Docker 6.0, while ligand-protein interactions were visualized and analyzed using BIOVIA Discovery Studio Visualizer v.21.1.0.20298. The docking results indicated that kaempferol exhibited favorable binding affinities toward all target proteins, with the strongest interactions observed for MMP-9 and COX-2. Kaempferol formed conventional hydrogen bonds as well as hydrophobic and aromatic interactions within the active sites of the proteins. In conclusion, kaempferol demonstrates potential as a multitarget natural compound for anti-aging and wound healing applications, although further in vitro and in vivo studies are required to validate its biological activity.

Keywords: Kaempferol; *Molecular docking*; Anti-aging; Wound healing

PENDAHULUAN

Penuaan kulit dan gangguan penyembuhan luka merupakan proses biologis kompleks yang dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk stres oksidatif, inflamasi kronis, dan degradasi matriks ekstraseluler. Salah satu mekanisme utama yang berperan dalam proses ini adalah peningkatan

aktivitas enzim proteolitik yang merusak kolagen dan komponen struktural jaringan. Matriks metalloproteinase (MMP), khususnya MMP-1, MMP-3, dan MMP-9, diketahui berkontribusi signifikan terhadap degradasi kolagen dan elastin selama proses penuaan serta pada kondisi luka kronis. Selain itu, enzim siklooksigenase-2 (COX-2) berperan penting dalam respons inflamasi yang berlebihan dan berkepanjangan. Oleh karena itu, pengendalian aktivitas MMP dan COX-2 menjadi strategi potensial dalam pengembangan agen anti-penuaan dan penyembuhan luka [1-4].

Kaempferol merupakan senyawa flavonoid alami yang banyak ditemukan pada buah, sayuran, dan tanaman obat, serta telah dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan sitoprotektif. Aktivitas biologis tersebut menjadikan kaempferol sebagai kandidat menarik untuk dikaji lebih lanjut dalam konteks penuaan dan regenerasi jaringan. Beberapa studi eksperimental menunjukkan bahwa kaempferol mampu menekan mediator inflamasi dan mengurangi stres oksidatif pada tingkat seluler. Namun, mekanisme molekuler spesifik interaksi kaempferol terhadap target protein yang terlibat langsung dalam degradasi matriks dan inflamasi masih belum sepenuhnya dipahami. Pendekatan komputasi menjadi alat yang relevan untuk menjelaskan potensi interaksi tersebut secara struktural [5-7].

Molecular docking merupakan metode *in silico* yang banyak digunakan untuk memprediksi afinitas dan mode ikatan antara ligan dan protein target. Pendekatan ini memungkinkan evaluasi awal potensi bioaktivitas senyawa secara efisien sebelum dilakukan pengujian eksperimental lanjutan. Dalam konteks penuaan dan penyembuhan luka, *molecular docking* dapat memberikan gambaran mengenai kemampuan suatu senyawa dalam menghambat enzim kunci seperti MMP-1, MMP-3, MMP-9, dan COX-2. Analisis interaksi ligan-protein, termasuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, menjadi parameter penting dalam menilai stabilitas kompleks yang terbentuk. Dengan demikian, studi *in silico* berperan penting sebagai dasar rasional pengembangan kandidat terapeutik berbasis bahan alam [8,9].

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi kaempferol sebagai agen anti-penuaan dan penyembuhan luka melalui pendekatan *molecular docking* terhadap MMP-1, MMP-3, MMP-9, dan COX-2. Penelitian ini difokuskan pada evaluasi afinitas ikatan dan karakteristik interaksi kaempferol dengan masing-masing protein target. Hasil studi ini diharapkan dapat memberikan pemahaman awal mengenai mekanisme molekuler kaempferol dalam menghambat proses inflamasi dan degradasi matriks ekstraseluler. Selain itu, penelitian ini diharapkan menjadi dasar ilmiah untuk pengembangan lebih lanjut kaempferol sebagai kandidat senyawa bioaktif dalam aplikasi anti-penuaan dan penyembuhan luka.

METODE

Alat dan Bahan

Penelitian ini dilakukan menggunakan perangkat keras berupa komputer dengan sistem operasi Windows 11, prosesor Intel® Core™ i5 12450H, RAM 16 GB, dan kartu grafis RTX 3050. Perangkat lunak yang digunakan meliputi Molegro Virtual Docker (MVD) 6.0 untuk simulasi *molecular docking* dan BIOVIA Discovery Studio Visualizer v.21.1.0.20298 untuk visualisasi dan analisis interaksi ligan-protein. Struktur protein target diperoleh dari Protein Data Bank (RCSB PDB), sedangkan struktur ligan kaempferol diperoleh dari basis data PubChem.

Bahan penelitian berupa struktur tiga dimensi protein target yang meliputi MMP-1(3SHI), MMP-3 (1B3D), MMP-9 (5I12), dan COX-2 (5IKR) dalam format PDB. Kaempferol digunakan sebagai ligand uji dalam format struktur molekul tiga dimensi. Protein yang digunakan merupakan struktur resolusi tinggi dengan metode kristalografi sinar-X, dan dipilih berdasarkan keberadaan domain katalitik yang relevan. Kofaktor esensial seperti ion logam (Zn^{2+}) yang berperan dalam aktivitas enzim MMP dipertahankan selama proses docking, sementara molekul air dan ligand ko-kristal dihilangkan sebelum simulasi.

Prosedur kerja

Preparasi Protein dan Ligand

Struktur tiga dimensi protein target MMP-1, MMP-3, MMP-9, dan COX-2 diunduh dari Protein Data Bank (RCSB PDB) dalam format PDB. Struktur ligand kaempferol juga diperoleh dalam format PDB/SDF dari basis data PubChem. Seluruh struktur protein dan ligand yang telah diunduh kemudian langsung diimpor ke dalam Molegro Virtual Docker (MVD) tanpa dilakukan konversi format atau modifikasi awal terhadap file struktur. Pendekatan ini dilakukan untuk mempertahankan integritas struktur asli sebagaimana yang tersedia di basis data.

Pembersihan Struktur Protein

Setelah protein berhasil diimpor ke dalam Molegro Virtual Docker, dilakukan proses pembersihan struktur dengan menghilangkan molekul-molekul yang tidak berperan langsung dalam proses docking. Molekul air kristal (H_2O), ion non-esensial, serta ligand ko-kristal atau molekul pengganggu yang terdapat pada struktur protein dihapus dari sistem. Untuk enzim matriks metalloproteinase (MMP-1, MMP-3, dan MMP-9), ion logam Zn^{2+} sebagai kofaktor katalitik dipertahankan, mengingat perannya yang penting dalam menjaga struktur dan fungsi situs aktif enzim. Proses ini bertujuan untuk memastikan bahwa simulasi docking dilakukan pada kondisi yang merepresentasikan lingkungan biologis yang relevan.

Identifikasi Situs Ikatan

Identifikasi situs ikatan dilakukan menggunakan fitur detect cavity yang tersedia pada Molegro Virtual Docker. Cavity yang berada di sekitar domain katalitik dan memiliki volume terbesar dipilih sebagai lokasi docking utama. Pemilihan cavity juga mempertimbangkan kedekatan dengan residu aktif dan kofaktor katalitik, khususnya pada protein MMP. Cavity terpilih kemudian digunakan sebagai area pencarian ligand selama proses docking.

Simulasi Molecular Docking

Simulasi *molecular docking* antara kaempferol dan masing-masing protein target dilakukan menggunakan algoritma bawaan Molegro Virtual Docker dengan parameter standar. Proses docking menghasilkan beberapa pose ikatan ligand-protein, yang kemudian dievaluasi berdasarkan nilai MolDock Score dan Rerank Score. Pose dengan energi ikatan terendah dipilih sebagai pose terbaik untuk analisis lanjutan. Analisis interaksi ligand-protein dilakukan untuk mengidentifikasi orientasi ligand serta potensi interaksi non-kovalen yang terbentuk.

Visualisasi dan Analisis Hasil Docking

Hasil docking divisualisasikan menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer untuk mengamati posisi ligand dalam situs aktif protein dan mengidentifikasi residu asam amino yang berinteraksi. Visualisasi dilakukan dalam bentuk representasi dua dimensi (2D) dan tiga dimensi

(3D) untuk memperjelas pola interaksi ligand-protein. Data hasil docking selanjutnya digunakan sebagai dasar dalam pembahasan potensi kaempferol sebagai agen anti-penuaan dan penyembuhan luka.

HASIL DAN PEMBAHASAN

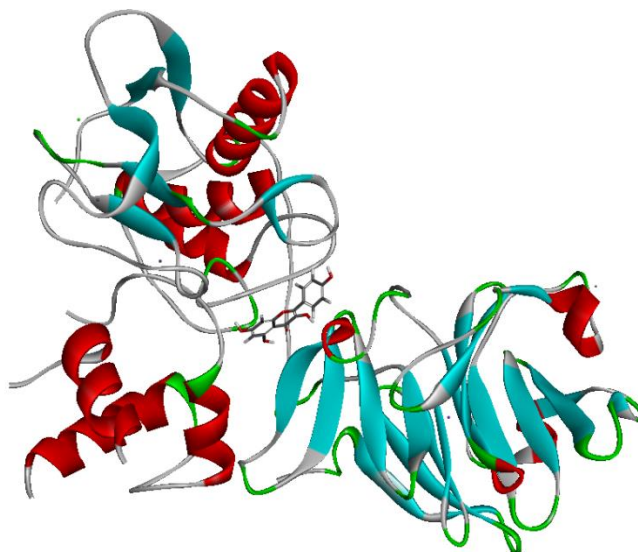
Analisis *molecular docking* dilakukan untuk mengevaluasi afinitas pengikatan dan stabilitas kompleks ligan-protein berdasarkan nilai MolDock Score, Rerank Score, serta pola interaksi yang terbentuk. Selain itu, visualisasi tiga dimensi dan diagram interaksi dua dimensi digunakan untuk mengidentifikasi residu asam amino kunci yang terlibat dalam pengikatan kaempferol pada sisi aktif protein. Hasil yang diperoleh kemudian dibahas secara komparatif antar target guna mengkaji potensi mekanisme multitarget kaempferol sebagai agen anti-penuaan dan penyembuhan luka.

Tabel 1. Hasil simulasi molekuler kaempferol terhadap MMP-1, MMP-3, MMP-9, dan COX-2

Protein	Moldock Score	Rerank Score	H-Bond
MMP1	-107.724	-82.3765	-9.52336
MMP3	-98.6948	-84.715	-10.0285
MMP9	-124.641	-112.353	-7.37033
COX2	-124.054	-109.572	-17.523

Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) merupakan enzim proteolitik yang berperan penting dalam degradasi kolagen tipe I, II, dan III pada matriks ekstraseluler. Aktivitas MMP-1 yang berlebihan dapat dikaitkan dengan proses penuaan kulit dan gangguan penyembuhan luka akibat kerusakan struktur kolagen. Oleh karena itu, penghambatan MMP-1 menjadi salah satu pendekatan molekuler yang relevan dalam pengembangan agen anti-penuaan dan penyembuhan luka. Dalam penelitian ini, pendekatan *in silico* digunakan untuk mengevaluasi potensi kaempferol sebagai inhibitor MMP-1. Visualisasi hasil docking kaempferol dengan MMP-1 ditunjukkan pada Gambar 1.

Hasil docking menunjukkan bahwa kaempferol mampu berikatan secara stabil pada daerah kantong aktif MMP-1 dengan nilai MolDock Score sebesar -107,724 dan Rerank Score sebesar -82,3765. Nilai energi ikatan negatif ini mengindikasikan adanya afinitas yang cukup baik antara kaempferol dan MMP-1. Selain itu, kontribusi energi ikatan hidrogen (H-bond) sebesar -9,52336 menunjukkan bahwa interaksi polar berperan dalam menstabilkan kompleks protein-ligand. Meskipun nilai energi ikatannya tidak sekuat pada MMP-9 atau COX-2, afinitas ini tetap signifikan secara biologis. Hal ini mengindikasikan bahwa kaempferol berpotensi sebagai modulator aktivitas MMP-1.



Gambar 1. Visualisasi hasil docking kaempferol terhadap MMP-1.

Analisis visual terhadap kompleks kaempferol-MMP-1 memperlihatkan bahwa ligand terorientasi dengan baik di dalam rongga pengikatan protein. Struktur flavonoid kaempferol yang kaya gugus hidroksil memungkinkan terbentuknya ikatan hidrogen dengan residu asam amino di sekitar sisi aktif MMP-1. Interaksi ini berkontribusi terhadap kestabilan posisi ligand dan menghambat akses substrat alami menuju pusat katalitik enzim. Selain ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik antara cincin aromatik kaempferol dan residu nonpolar protein turut memperkuat kompleks. Kombinasi interaksi ini mencerminkan mekanisme pengikatan yang khas untuk inhibitor MMP berbasis senyawa fenolik.

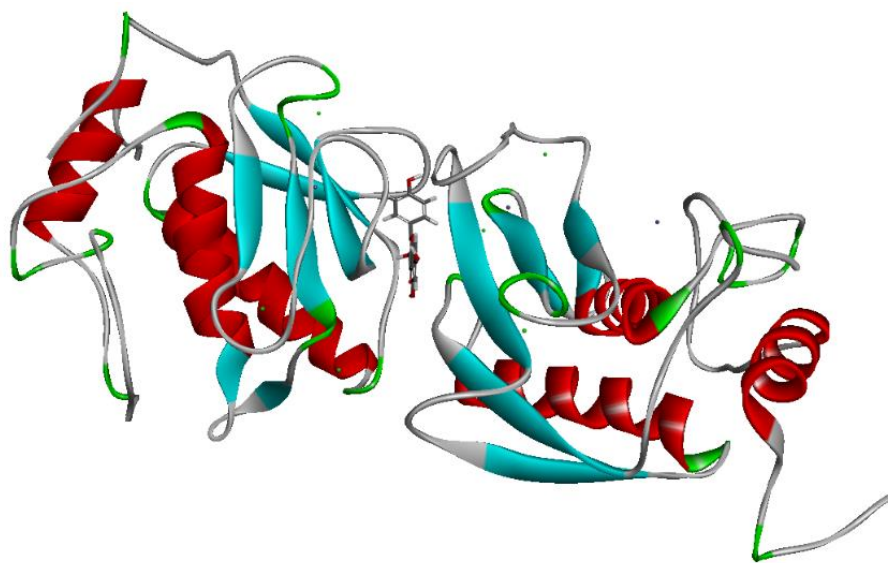
Dari sudut pandang biologis, inhibisi parsial terhadap MMP-1 memiliki implikasi yang menguntungkan dalam konteks penyembuhan luka. Penghambatan total MMP-1 berpotensi mengganggu proses remodeling jaringan yang normal, sedangkan modulasi aktivitasnya dapat membantu mempertahankan keseimbangan degradasi dan sintesis kolagen. Afinitas sedang yang ditunjukkan kaempferol terhadap MMP-1 mengindikasikan potensi sebagai regulator, bukan inhibitor agresif. Hal ini sejalan dengan kebutuhan terapeutik pada luka kronis dan penuaan kulit, di mana kontrol aktivitas MMP lebih diutamakan dibandingkan penekanan total. Dengan demikian, kaempferol berpotensi mendukung regenerasi jaringan secara fisiologis [10,11].

Jika dibandingkan dengan hasil docking kaempferol terhadap MMP-3, MMP-9, dan COX-2, interaksi terhadap MMP-1 menunjukkan kekuatan ikatan yang relatif moderat. Pola ini mendukung konsep mekanisme multitarget, di mana kaempferol bekerja lebih dominan pada target inflamasi dan degradasi matriks lanjut seperti MMP-9 dan COX-2. Namun demikian, keterlibatan MMP-1 tetap relevan dalam tahap awal degradasi kolagen dan proses penuaan. Kehadiran kaempferol pada sisi aktif MMP-1 berpotensi menurunkan laju degradasi kolagen tanpa menghambat total fungsi fisiologis enzim. Hal ini memperkuat peran kaempferol sebagai kandidat agen anti-penuaan dan penyembuhan luka berbasis mekanisme multitarget.

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa kaempferol mampu berikatan secara stabil pada sisi aktif MMP-3, yang dapat dilihat dari nilai MolDock Score sebesar -98,6948 dan Rerank Score

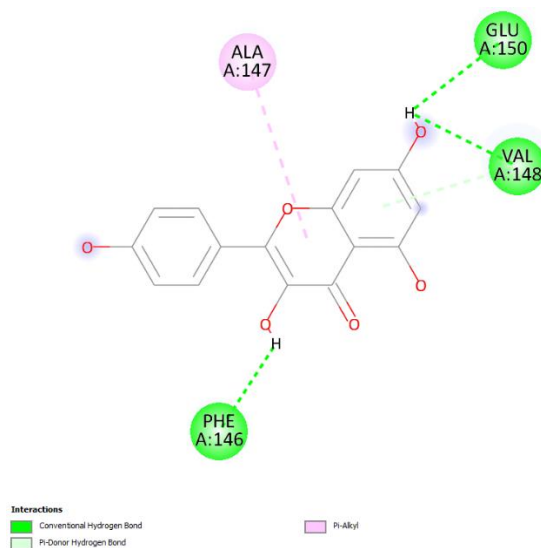
sebesar -84,715. Meskipun nilai ini lebih rendah dibandingkan MMP-1 dan MMP-9, afinitas tersebut masih mengindikasikan potensi penghambatan yang relevan secara biologis. Visualisasi kompleks menunjukkan bahwa kaempferol menempati kantong katalitik MMP-3 dan berorientasi sejajar dengan residu-residu penting di sekitar active site. Hal ini mengindikasikan bahwa struktur flavonoid kaempferol sesuai dengan topologi kantong ikatan MMP-3.

Analisis interaksi dua dimensi memperlihatkan bahwa kaempferol membentuk ikatan hidrogen konvensional dengan residu Phe146 dan Glu150, serta interaksi π -alkyl dengan residu Ala147. Ikatan hidrogen ini berperan penting dalam menstabilkan posisi ligand di dalam kantong aktif enzim. Selain itu, keberadaan interaksi hidrofobik membantu memperkuat afinitas ligand terhadap MMP-3, meskipun jumlahnya tidak sebanyak pada MMP-9. Kombinasi interaksi polar dan nonpolar ini menunjukkan bahwa kaempferol memiliki mekanisme pengikatan yang seimbang terhadap MMP-3 [12-14].



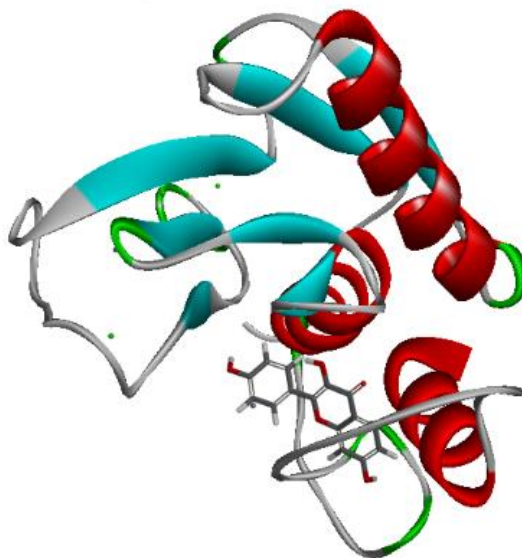
Gambar 2. Visualisasi hasil docking kaempferol terhadap MMP-3.

Secara biologis, MMP-3 berperan dalam degradasi berbagai komponen matriks ekstraseluler dan berfungsi sebagai aktivator bagi MMP lain, termasuk MMP-9. Oleh karena itu, inhibisi parsial terhadap MMP-3 oleh kaempferol berpotensi memberikan efek penghambatan berantai terhadap proses degradasi matriks. Hal ini relevan dalam konteks penuaan kulit dan penyembuhan luka, di mana aktivitas MMP-3 yang berlebihan dapat mempercepat kerusakan jaringan. Dengan demikian, meskipun afinitasnya moderat, interaksi kaempferol-MMP-3 tetap memiliki signifikansi farmakologis [15,16].



Gambar 3. Diagram interaksi dua dimensi antara kaempferol dan MMP-3.

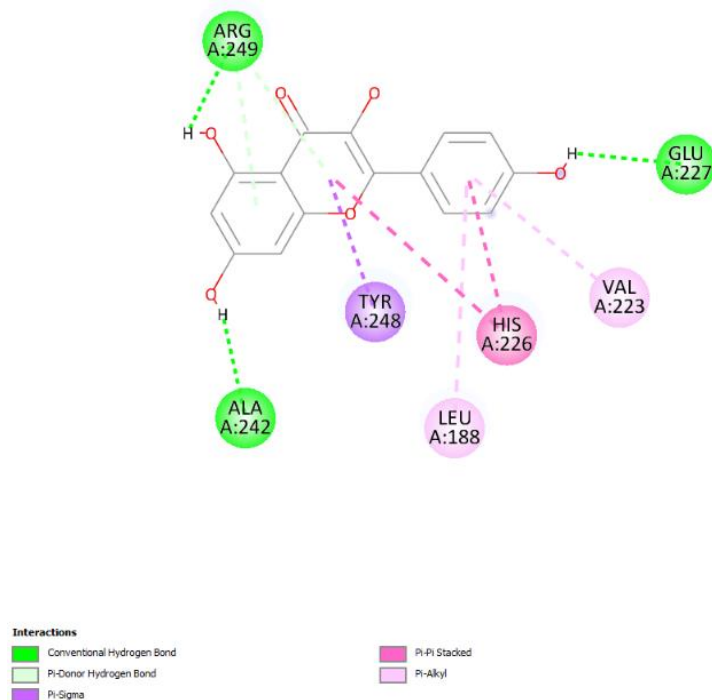
Kaempferol menunjukkan afinitas yang lebih kuat terhadap MMP-9 dibandingkan MMP-3, sebagaimana ditunjukkan oleh MolDock Score -124,641 dan Rerank Score -112,353. Nilai ini mengindikasikan interaksi yang stabil dan energetically favorable antara kaempferol dan sisi aktif MMP-9. Visualisasi struktur kompleks memperlihatkan bahwa kaempferol terletak dekat dengan daerah katalitik enzim dan berorientasi optimal untuk membentuk berbagai interaksi molekuler. Posisi ini mendukung potensi kaempferol sebagai inhibitor MMP-9 [17,18].



Gambar 4. Visualisasi hasil docking kaempferol terhadap MMP-9.

Analisis interaksi dua dimensi menunjukkan pembentukan beberapa ikatan hidrogen konvensional dengan residu Arg249, Ala242, dan Glu227. Selain itu, kaempferol juga membentuk interaksi π - π stacked dengan Tyr248 serta interaksi π -alkyl dengan His226 dan Leu188. Keberadaan interaksi π - π stacked merupakan indikator penting dari stabilitas kompleks ligand-protein, khususnya pada

enzim metalloproteinase. Pola interaksi yang beragam ini menjelaskan nilai skor docking yang relatif lebih baik dibandingkan MMP-3.

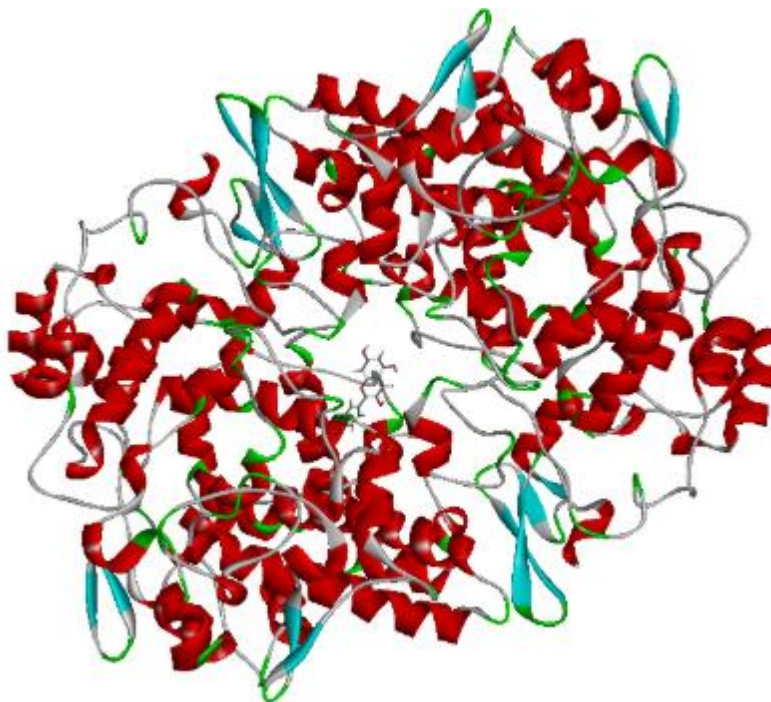


Gambar 5. Diagram interaksi dua dimensi antara kaempferol dan MMP-9.

MMP-9 diketahui berperan dominan dalam degradasi kolagen tipe IV dan gelatin, serta terlibat dalam inflamasi kronis, penuaan jaringan, dan gangguan penyembuhan luka. Inhibisi MMP-9 oleh kaempferol berpotensi menghambat kerusakan matriks ekstraseluler yang berlebihan. Dengan demikian, hasil docking ini mendukung peran kaempferol sebagai senyawa bioaktif yang relevan dalam strategi anti-penuaan dan penyembuhan luka. Temuan ini juga sejalan dengan laporan literatur yang menyebutkan flavonoid sebagai inhibitor alami MMP-9.

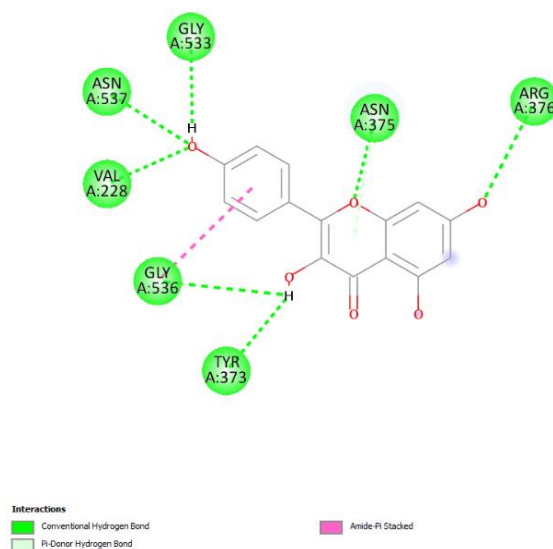
Hasil docking kaempferol terhadap COX-2 menunjukkan afinitas yang tinggi dengan MolDock Score -124,054 dan Rerank Score -109,572, yang sebanding dengan hasil pada MMP-9. Skor ini mengindikasikan bahwa kaempferol mampu berikatan kuat pada kantong aktif COX-2. Visualisasi struktur tiga dimensi memperlihatkan bahwa kaempferol terlokalisasi di dalam saluran katalitik COX-2, yang merupakan lokasi pengikatan utama inhibitor nonsteroid. Posisi ligand yang stabil mendukung potensi aktivitas antiinflamasi kaempferol.

Analisis interaksi dua dimensi menunjukkan pembentukan beberapa ikatan hidrogen dengan residu Gly533, Gly536, Tyr373, Asn375, Asn537, dan Arg376. Ikatan hidrogen yang banyak ini berkontribusi signifikan terhadap stabilitas kompleks kaempferol-COX-2. Selain itu, terdapat interaksi π - π stacked antara cincin aromatik kaempferol dengan residu aromatik di dalam kantong aktif. Pola interaksi ini menyerupai mekanisme pengikatan inhibitor COX-2 selektif yang telah digunakan secara klinis [19,20].



Gambar 6. Visualisasi hasil docking kaempferol terhadap COX-2.

Secara biologis, COX-2 berperan penting dalam proses inflamasi melalui biosintesis prostaglandin. Aktivitas COX-2 yang meningkat sering dikaitkan dengan inflamasi kronis, penuaan jaringan, dan keterlambatan penyembuhan luka. Inhibisi COX-2 oleh kaempferol menunjukkan bahwa senyawa ini tidak hanya bekerja pada degradasi matriks ekstraseluler melalui MMP, tetapi juga pada jalur inflamasi. Dengan demikian, kaempferol berpotensi bertindak sebagai agen multitarget dalam konteks anti-penuaan dan penyembuhan luka.



Gambar 5. Diagram interaksi dua dimensi antara kaempferol dan COX-2.

Secara keseluruhan, hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa kaempferol memiliki kemampuan berinteraksi dengan beberapa target utama yang terlibat dalam penuaan dan penyembuhan luka, yaitu MMP-3, MMP-9, dan COX-2. Afinitas tertinggi diamati pada MMP-9 dan COX-2, sementara MMP-3 menunjukkan interaksi yang lebih moderat namun tetap signifikan. Pola interaksi yang melibatkan ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi aromatik menegaskan stabilitas kompleks ligand-protein. Pendekatan multitarget ini relevan untuk kondisi biologis kompleks seperti penuaan dan gangguan penyembuhan luka.

Temuan ini memperkuat hipotesis bahwa kaempferol berpotensi dikembangkan sebagai agen alami dengan mekanisme kerja multifaktorial. Meskipun penelitian ini masih bersifat *in silico*, hasil docking memberikan dasar rasional untuk studi lanjutan, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Dengan demikian, kaempferol layak dipertimbangkan sebagai kandidat senyawa bioaktif dalam pengembangan produk farmasi atau kosmetik berbasis anti-penuaan dan penyembuhan luka.

KESIMPULAN

Penelitian *in silico* ini menunjukkan bahwa kaempferol memiliki afinitas pengikatan yang baik terhadap MMP-1, MMP-3, MMP-9, dan COX-2, yang merupakan enzim kunci dalam proses penuaan kulit, inflamasi, dan gangguan penyembuhan luka. Hasil *molecular docking* memperlihatkan nilai MolDock Score dan Rerank Score negatif pada seluruh target, yang mengindikasikan pembentukan kompleks ligand-protein yang stabil, dengan afinitas tertinggi ditunjukkan terhadap MMP-9 dan COX-2. Analisis interaksi molekuler mengungkapkan keterlibatan ikatan hidrogen konvensional serta interaksi hidrofobik dan π - π dengan residu asam amino penting pada sisi aktif protein. Temuan ini mengindikasikan bahwa kaempferol berpotensi bekerja melalui mekanisme multitarget dalam menghambat degradasi matriks ekstraseluler dan respon inflamasi. Secara keseluruhan, kaempferol berpotensi dikembangkan sebagai agen alami anti-penuaan dan penyembuhan luka, namun diperlukan penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi aktivitas biologisnya.

DAFTAR RUJUKAN

1. Cui B, Wang Y, Jin J, Yang Z, Guo R. Resveratrol treats UVB-induced photoaging by anti-MMP expression, through anti-inflammatory, antioxidant, and antiapoptotic properties. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:6037303.
2. Lai CF, Esam G, Lin YC, Chung RJ. From destruction to protection: rethinking MMP-1 in skin aging and anti-aging strategies. *Arch Dermatol Res*. 2026;318(2):4518.
3. Ansary TM, Hossain MR, Kamiya K, Komine M, Ohtsuki M. Inflammatory molecules associated with ultraviolet radiation-mediated skin aging. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3974.
4. Huang YH, Wu PY, Wen KC, Lin CY. Protective effects and mechanisms of Terminalia catappa L. methanolic extract on hydrogen-peroxide-induced oxidative stress in human skin fibroblasts. *BMC Complement Med Ther*. 2018;18(1):2308.
5. Alrumaihi F, Almatroodi SA, Alharbi HOA, et al. Pharmacological potential of kaempferol, a flavonoid in the management of pathogenesis via modulation of inflammation and other biological activities. *Molecules*. 2024;29(9):2007.
6. Alrumaihi F, Almatroodi SA, Alharbi HOA, et al. Pharmacological potential of kaempferol, a flavonoid in the management of pathogenesis via modulation of inflammation and other biological activities. *Molecules*. 2024;29(9):2007.
7. Hong, Hm., Zhou, Jw., Li, My. et al. Kaempferol A Natural Drug for Rheumatoid Arthritis. *Chin. J. Integr. Med*. 31, 1119–1128 (2025). <https://doi.org/10.1007/s11655-025-4225-y>

8. Mude L, Jupudi S, Swaroop AK. Molecular insights in repurposing selective COX-2 inhibitor celecoxib against matrix metalloproteinases in potentiating delayed wound healing: a molecular docking and MMPB/SA based analysis. *J Biomol Struct Dyn*. 2024.
9. Suzuki T, Ohishi T, Tanabe H, Miyoshi N, Nakamura Y. Anti-inflammatory effects of dietary polyphenols through inhibitory activity against metalloproteinases. *Molecules*. 2023;28(14):5426.
10. Lim H, Kim HP. Inhibition of mammalian collagenase, matrix metalloproteinase-1, by naturally occurring flavonoids. *Planta Med*. 2007;73(12):1267–1274.
11. Huang X, Pan Q, Mao Z, Wang P. Kaempferol inhibits interleukin-1 β stimulated matrix metalloproteinases by suppressing the MAPK-associated ERK and p38 signaling pathways. *Mol Med Rep*. 2018;18(6):5689–5696.
12. Wongrattanakamon P, Nimmanpipug P, Jiranusornkul S. Investigation of the skin anti-photoaging potential of *Swertia chirayita* secoiridoids through the AP-1/matrix metalloproteinase pathway by molecular modeling. *J Pept Res*. 2019.
13. Aree T, Chaichit S, Junlatat J, Kiattisin K. Bridging phytochemistry and cosmetic science: molecular insights into the cosmeceutical promise of *Crotalaria juncea* L. *Int J Mol Sci*. 2025;26(16):7716.
14. Valisakkagari H, Chaturvedi C, Rupasinghe HPV. Green extraction of phytochemicals from fresh vegetable waste and their potential application as cosmeceuticals for skin health. *Processes*. 2024;12(4):742.
15. Lee HJ, Im AR, Kim SM, Kang HS, Lee JD. The flavonoid hesperidin exerts anti-photoaging effect by downregulating MMP-9 expression via MAPK pathway. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18:58.
16. Feng C, Chen X, Yin X, Jiang Y. Matrix metalloproteinases on skin photoaging. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(5):16558.
17. Pawłowski W, Caban M, Lewandowska U. Cancer prevention and treatment with polyphenols: type IV collagenase-mediated mechanisms. *Cancers (Basel)*. 2024;16(18):3193.
18. Zulkefli N, Che Zahari CNM, Sayuti NH, Mohd Noh MF, Jusoh SA, Hamid HA, et al. Flavonoids as potential wound-healing molecules: emphasis on pathways perspective. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4607.
19. Lekmine S, Benslama O, Kadi K, Brik A, Djefali O. LC-MS/MS chemical profiling and in silico analysis of COX-2 inhibition by flavonols from *Anabasis hauerensis*. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(6):654.
20. Rahardhian MRR, Sumiwi SA, Susilawati Y. Immunomodulatory potential of kaempferol isolated from *Peronema canescens* Jack. leaves through inhibition of IL-6 expression. *Int J Mol Sci*. 2025;26(7):3068.